

肝脏炎症及其防治专家共识

中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会

关键词: 肝疾病; 炎症
Keywords: liver diseases; inflammation

文章编号: 1005-2194(2014)02-0152-11 中图分类号: R575.1 文献标志码: A

肝脏在机体生命活动中发挥着重要作用, 通过生物合成、生物转化及解毒等作用, 不仅参与蛋白质、脂类及糖类物质的代谢, 也参与药物、酒精及毒物等的体内代谢过程。同时, 肝脏也是各种致病因子或疾病常侵袭的器官, 如异常代谢、药物、微生物等均可造成肝脏损伤^[1]。已证实多数肝损伤常伴有炎症反应, 肝纤维化、肝硬化、肝衰竭及癌变是最常见的肝病进展形式及转归^[2]。因此, 对不同病因的肝病, 均需充分了解其与炎症的关联, 并进行针对性治疗, 以延缓疾病进展, 改善生活质量^[3]。

目前, 尽管有多种抗炎保肝药物用于临床, 但关于是否使用及如何使用抗炎保肝类药物仍存争议, 对于药物种类和疗程选择等具体问题缺乏统一认识, 存在诸多不合理用药现象^[4]。为规范肝脏炎症

的预防和诊治, 中华医学会感染病学分会组织国内该领域专家对近年来国内外肝脏炎症的定义、病因、发病机制、临床诊断、治疗和预防相关的文献进行综合分析后, 形成了如下共识, 并根据最新循证医学证据提出推荐意见(证据分级见参考文献[3]), 供临床医生参考与借鉴。

1 概述

1.1 肝脏炎症的定义和病因 肝脏炎症是指肝脏因病毒、药物、酒精或代谢异常等损伤引起的炎症改变, 几乎见于各种肝病。依病因不同, 肝脏炎症疾病可分为病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等。常见肝脏炎症疾病的病因见表1。

表1 常见肝脏炎症病因

肝病类型	病因
病毒性肝炎	感染肝炎病毒(甲型、乙型、丙型、丁型、戊型等)所致炎症 ^[5]
药物性(中毒性)肝病	因药物及肝毒性物质所致肝脏损伤, 包括对乙酰氨基酚、抗结核药物(如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等)、抗代谢药、抗肿瘤化疗药物、部分中草药、抗风湿药物等 ^[6]
酒精性肝病(ALD)	由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病, 初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化; 严重酗酒时可诱发广泛肝细胞坏死甚至肝衰竭 ^[7] , 相关危险因素包括肥胖、病毒感染、遗传因素等 ^[8]
非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)	一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及遗传易感性密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其病理学改变与ALD相似, 但患者无过量饮酒史, 疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌 ^[9-10]
自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)	与一组由于自身免疫异常导致的肝脏疾病, 突出特点是血清中存在自身抗体包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以及其他自身免疫病肝脏受累等 ^[11-12]

注: 广义的肝脏炎症实际上几乎包括所有肝病

通信作者: 李兰娟(浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室, 杭州 310003), 电子信箱: ljl@zju.edu.cn; 王宇明(第三军医大学西南医院感染病研究所, 重庆 400038), 电子信箱: wym417@163.com

推荐意见1: 多种证据提示, 肝脏炎症见于几乎所有原因所致的肝病(I)。

1.2 流行病学 流行病学调查结果显示, 不同国

家、地区不同肝病的发病率不同,虽然乙、丙型病毒性肝炎发病率及病死率有所下降,但酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病等则有不同程度的增加。

1.2.1 病毒性肝炎 乙型肝炎病毒(HBV)感染呈全球性流行,据世界卫生组织报道,全球约20亿人曾感染过HBV,约3.5亿人为慢性HBV感染者^[13]。我国现有约9300万慢性HBV感染者,约2000万慢性乙型肝炎(CHB)患者^[3]。每年全球约100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化及原发性肝细胞癌(HCC)^[3]。丙型肝炎病毒(HCV)全球感染率约2.35%,慢性感染者大约1.6亿人^[14];我国过去调查发现HCV感染率约3.2%^[15],但据报道近年有明显下降,如2006年研究显示,1~59岁人群抗-HCV流行率约为0.43%^[16]。二者差异较大的原因尚不清楚,部分专家认为目前实际流行率可能在1%左右^[17]。

1.2.2 药物性肝病 近年来,随着药物种类的增加,新药的不断涌现及各类药物的应用增多,药物性肝损害(drug-induced liver injury, DILI)的发病率明显增高。国内外DILI占肝病的比例有一定差异,如美国的DILI占住院肝病患者的2%~5%,而我国仅占0.46%~1.08%,这可能与我国肝炎病毒感染率相对较高,病毒性肝炎患者所占比例相对较高有关^[18];另一方面,鉴于我国医疗体制等原因,也可能存在低估现象。

1.2.3 酒精性肝病(ALD) 据调查,2003年美国所有死亡的肝病患者中44%归因于酒精。研究发现人均年酒精消费量每增加1L,男性患肝硬化比例增加14%,女性增加8%^[8]。在欧洲,ALD是晚期肝病最常见的病因^[19]。我国1999年调查全国6个地区男、女及整体饮酒率分别为84.1%、29.3%和59.4%。在我国成人人群中,ALD患病率为4.3%~6.5%。随着我国居民生活水平的提高,ALD占同期肝病住院患者的比例正在不断上升,由1991年的4.2%增至1996年的21.3%;酒精性肝硬化在肝硬化的病因构成比由1999年的10.8%上升到2003年的24.0%^[7]。

1.2.4 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) NAFLD是欧美等发达国家肝功能酶学异常和慢性肝病的常见原因,普通成人NAFLD患病率为20%~33%。2004年上海市社区调查成人NAFLD患病率为15.4%^[20],2011年北京市社区调查成人NAFLD患病率为35.1%^[21]。诸多NAFLD的危险因素如糖尿病、高血压及肥胖等,使我国NAFLD患病率迅速增

加,且呈低龄化发病趋势。在NAFLD患者中,NASH和肝硬化分别占10%~20%和2%~3%。肥胖症患者NAFLD患病率为60%~90%、NASH为20%~25%、肝硬化为2%~8%。有报道NASH患者10~15年内肝硬化发生率高达15%~25%。两项研究显示,第一次肝穿为非酒精性单纯性脂肪肝的患者,3年及3.7年后再次肝穿,发展为NASH者分别为61.5%及64%^[22-23]。

1.2.5 自身免疫性肝病(AILD) AIH在西方发达国家的发病率为1/5000~1/10000,女性多见(男女比率1:3.6)。尽管AIH可发生于任何年龄段的人群,但主要累及儿童和中老年患者^[11]。在挪威和瑞典,AIH平均发病率为每年1~2例/10万人,北美AIH的发病率与之类似^[12]。AIH以外的自身免疫性肝病还包括PBC、PSC及其重叠综合征等,其在我国的发病率均呈显著增高趋势,其原因一是临床认识提高,二是本身确呈不断上升趋势。

推荐意见2:当前我国各种原因引起的肝脏炎症患者数量庞大,仍以病毒性肝炎为主,但药物性肝病、酒精性和非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病等的发病率(发现率)呈上升趋势(I)。

2 肝脏炎症的发病机制及病理改变

2.1 炎症诱导物、感受细胞及其介质 炎症反应是机体抵抗外界损伤因子所发生的防御性反应,是由多种细胞、细胞因子参与的复杂反应。肝脏炎症及其所致的肝纤维化和(或)肝硬化是肝病进展的主要病理学基础。多种激素、体液因子(炎症介质、促炎或抗炎因子)以及细胞黏附分子等参与了炎症调控,它们之间有相互促进或拮抗的关系,共同构成了复杂的调控网络^[24]。

2.1.1 炎症诱导物(inducers) 肝脏炎症与其他组织器官的炎症一样,主要系因免疫细胞通过自身的特异性模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),如Toll样受体(toll like receptor, TLR)来识别病原体相关模式分子(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[25]。PAMPs是致病微生物的一些高度保守成分,如脂多糖(LPS)、肽聚糖、脂蛋白、细菌DNA、病毒双链RNA等。而DAMPs既可由坏死细胞在胞膜破裂后释放(非凋亡细胞),也可由激活的炎症细胞分泌^[25]。PAMPs和DAMPs均可激活肝脏的固有防御机制,从而启动炎症反应^[24]。急性肝炎主要表现为淋巴

细胞浸润和激活,具有免疫和防御功能,有助于机体对抗病原体的侵入和损害。然而,如果诱导物持续存在和作用,则可引起慢性肝炎,造成细胞和组织的损伤,引起各种肝病。

2.1.2 炎症感受细胞(sensores) 在肝脏天然免疫中,中性粒细胞主要在急性肝脏炎症时发挥作用,肝脏库普弗细胞则在慢性肝脏炎症中起着重要作用。在正常情况下,库普弗细胞受到激活与抑制性因素的共同作用,并维持在相对平衡状态,一旦这种平衡机制被病理因素打破,则可导致肝脏损伤^[26]。

2.1.3 炎症介质(mediators) 在炎症过程中,由细胞释放或体液中存在的、参与或引起炎症反应的化学物质称为炎症介质,包括细胞因子、脂类炎症介质(如前列腺素)、黏附因子及氧自由基等。

2.2 炎症反应是多种肝病的共同通路 炎症反应是一个多因素、多细胞、多通路、多层次、进行性的复杂病理生理反应。目前认为,炎症反应通路可概括为诱导物→感受细胞→炎症介质→靶组织 4 个步骤。

在肝脏炎症中,诱导物主要是病毒、细菌、各种有害刺激物质以及各种内源性损伤物(细胞和介质的改变,包括 DNA 及蛋白质的变性损伤、细胞的坏死等)。感受细胞主要是免疫及炎症细胞,如库普弗细胞、中性粒细胞、内皮细胞等,其中库普弗细胞在肝脏炎症中起着关键作用。感受细胞上主要存在三种 PPRs:TLR 主要识别 PAMPs,它可启动获得性免疫和固有免疫,激活巨噬细胞;NOD 样受体(Nod-like receptors,NLRs)是模式识别受体家族的成员,可识别细胞内 DAMPs,有 20 多种蛋白质,可组成一个蛋白复合体,称为炎症小体(inflammasome);此外,还有 RIG-I 样受体,主要识别病毒分子。其中,炎症小体是在肝实质及非实质细胞内表达的多蛋白复合物,可对细胞损伤信号产生反应,激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1(caspase-1),并释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 及 IL-33。四种主要的炎症小体原型是 NLRP1、NLRP3、NLRC4 及 AIM2,有不同的识别位点及特异性配体,并在 caspase-1 活化时终止^[27]。研究发现,炎症小体活化包括信号 1 及信号 2,前者(大部分来自 TLR 激活)下调炎症小体表达;后者通过炎症小体配体触发功能性炎症小体活化^[28]。

炎症反应涉及很多介质和细胞信号通路,如各种细胞因子、生物活性物质、生长因子的通路等。其中,涉及的信号通路有 c-jun 氨基端激酶(JNK)、丝

裂原活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶 C(PKC)、蛋白激酶 B(AKT)、I κ B 激酶(IKK)、胸苷激酶(TK)等,可通过激活蛋白-1(AP-1)、干扰素调节因子(IRF)、核因子 κ B(NF- κ B)等多种转录因子,启动和促进各种炎症基因的表达,其中 NF- κ B 起主导作用。在炎症介质中,肿瘤坏死因子(TNF)- α 及 IL-1 是介导炎症反应的两个重要细胞因子,二者均可诱导 NF- κ B 的表达,促进更多炎症介质生成。TNF α 在肝脏中主要由库普弗细胞产生,促使更多炎症细胞募集,活性增强,从而启动瀑布式炎症级联反应。在炎症反应中,磷脂酶 A2 作为细胞内信使,将炎症细胞、脂类炎症介质、细胞因子、损伤因素等细胞有形成分和可溶分子物质联系起来,成为该体系中极其关键的活性酶,因此也被称为花生四烯酸炎症级联反应瀑布的“闸门”^[29]。

2.3 不同病因所致肝病的肝脏炎症发生机制 尽管“炎症细胞浸润”是肝脏炎症的共同特征,但不同病因的肝脏炎症其发生机制及病理改变仍存在差异。现就常见病因的肝脏炎症发生机制进行简述。

2.3.1 免疫反应介导的肝细胞损伤是乙型肝炎和丙型肝炎发病的主要机制 成年期感染 HBV 主要表现为急性肝脏炎症,婴幼儿期特别是母婴传播所致感染则主要表现为慢性肝脏炎症;HCV 感染亦主要表现为慢性肝脏炎症。这种临床发病的差异,主要与两种病毒本身的生物学特性及宿主免疫应答相关。

2.3.2 药物所致肝脏炎症可分为免疫性损伤和非免疫性损伤 免疫性损伤主要系因药物与机体成分结合成为具有抗原性的新成分,在部分人群引起过敏反应,从而导致肝细胞受损。非免疫性损伤可分为特异性肝损伤和药物过量引起的中毒性肝损伤,特异性药物损伤即部分人群缺少代谢药物的某些组分,从而摄入少量药物即引起严重的肝细胞损伤;中毒性药物肝损伤系因误服过量肝损伤药物或自杀等原因,导致药物摄入量超过肝脏的代谢能力,严重干扰肝脏正常代谢而引起的肝细胞损伤。

2.3.3 酒精所致肝脏损伤主要与酒精在机体代谢过程中产生大量的还原型辅酶 I 改变了肝细胞内的氧化还原状态,从而使肝细胞受损有关;另一方面,酒精在代谢过程中产生的中间产物乙醛,生理情况下也可与多种蛋白质结合,影响肝细胞功能,导致肝细胞脂肪变性。

2.3.4 NAFLD 的发病机制目前尚未完全阐明,肝内的固有免疫细胞与 NAFLD 的发病相关,氧应激脂

质过氧化损伤为导致脂肪变的肝细胞炎症坏死的重要机制之一。

2.3.5 AILD 是在遗传易感性的基础上,因诱发因素作用,如病毒感染或药物诱导等,机体免疫耐受机制破坏,引起针对肝脏自身抗原的免疫反应,从而导致免疫反应介导的肝细胞损伤。

2.4 肝脏炎症的病理学改变 肝脏活体组织病理学检查是诊断肝脏疾病的重要手段,也是肝脏炎症程度、纤维化程度、抗炎保肝类药物疗效判断的重要标准之一。依据肝脏活体组织病理学检查,肝脏炎症的病理改变可分为急性病理学改变和慢性病理学改变。急性病理学改变主要表现为在不同程度的肝细胞坏死变性的基础上,出现明显的炎症细胞浸润。慢性肝脏炎症主要表现为在不同程度肝脏纤维化的基础上,出现不同程度的肝细胞坏死、炎症细胞浸润,可依据肝脏炎症程度和纤维化程度分别对慢性肝脏炎症进行分级(grade, G)及分期(stage, S)诊断。

当前病理学分级分期多以 CHB 患者为研究对象,根据汇管区及小叶内炎症细胞浸润及肝细胞坏死特点将肝组织炎症分为 5 级(G0~4),典型病变为碎屑样坏死及桥接样坏死;根据纤维化的范围和形态,将其分为 5 期(S0~4)。有研究显示,慢性丙型肝炎(CHC)主要病变与之相似,但有较明显的大泡状脂肪变性、小胆管损害及汇管区淋巴滤泡形成等^[30];纤维化分期中 S1 可见汇管区膨大伴周围纤维化,并易见窦周纤维化。ALD 和 NAFLD 的病理诊断除了肝组织炎症分级和纤维化分期外,均需检测肝脂肪变程度,分为 5 度(F0~4)。在病理特征中突出了肝腺泡 3 区大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变,伴或不伴有肝细胞气球样变、小叶内混合性炎性细胞浸润以及窦周纤维化。在纤维化指标方面,与其他慢性肝炎类似,但强调肝腺泡 3 区纤维化的诊断意义。

推荐意见 3:肝脏炎症及其所致的肝纤维化、肝硬化及肝衰竭等是肝脏疾病进展的主要病理生理学和病理组织学基础(I)。

3 临床检查、分型及诊断

3.1 肝脏炎症的辅助检查

3.1.1 肝脏生物化学检查 大量的生化学检查可用来评估肝脏的多种功能及潜在的或已经存在的肝病。这些检测指标被统称为“肝功能检查”。然而,目前认为,“肝功能检查”这一术语不够准确,因为

最常用的检测指标如丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及 γ -谷氨酰转酞酶(GGT)常不能确切地反映肝脏的合成、代谢与排泄功能,更多的是反映肝脏损伤或肝脏炎症程度。尽管“肝功能检查”被广泛应用于多种文献及日常生活中,但称之为“肝生化学检查”似更为恰当。目前,肝脏生物化学检查包括血清 ALT、AST、总胆红素(TBil)、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白(Alb)、球蛋白、胆碱酯酶、GGT、碱性磷酸酶(ALP)等,可了解肝脏损伤程度。可将目前常用的肝脏生化指标归类:(1)反映肝细胞损伤指标:如 ALT 和 AST 升高;(2)提示胆汁淤积指标:血清 ALP 升高;(3)监测肝脏转运有机阴离子和清除循环内源性或外源性物质的能力的指标:如血清 TBil;(4)反映肝脏合成功能的指标:如血清 Alb 水平和凝血酶原时间;(5)新出现的能直接或间接评估肝损伤严重程度以及是否可逆的指标。此外,进行生化学或血清学检查可明确异常肝脏生化学指标的原因。

研究发现,大多数肝炎患者血清 ALT 和 AST 升高的水平与肝细胞受损程度呈正相关^[31],其中 ALT 被 WHO 推荐为肝损害最敏感的检测指标。ALT 居高不下是 CHB 严重不良预后的重要危险因素^[32],且 ALT 轻度增高(15~44 IU/L)或反复波动亦为疾病进展的重要标志^[32~33]。但应用 ALT 评价肝脏炎症时应注意以下几点:(1)ALT 的正常参考值受年龄、性别、体重指数(BMI)、饮食习惯等多种因素的影响。(2)不同个体 ALT 基线值差异较大,故同一个体前后比较更有意义。(3)目前国内各地区各单位所采用的 ALT 正常上限值(ULN)存在差异,多为 40~50 IU/L。(4)2002 年意大利米兰一项涉及 6835 例健康献血员的大样本回顾性研究提出,新的 ALT 正常值范围可定为男性<30 IU/L,女性<19 IU/L,从而将 ALT 正常上限值下移^[34];这对检测青少年早期肝病可能具有更高的敏感度,对临床实践具有一定的指导意义^[35],但同时也可能降低肝病诊断的特异性。(5)部分肝病时即使 ALT 在正常参考范围内,肝脏也可能存在炎症,据报道在 ALT 水平正常的慢性 HBV 感染者中 $\geq$ G2 占 13.2%~44.4%^[36]。(6)急性、亚急性或慢加急性肝衰竭时,ALT 明显下降甚至正常,而 TBil 进行性上升,呈“酶胆分离”现象,是肝细胞大量坏死的重要表现。(7)心、脑、肾等其他组织器官损伤或炎症时,亦可见 ALT 升高。

3.1.2 凝血酶原时间(PT)及凝血酶原活动度

(PTA) PT 是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标,PTA 是 PT 测定值的常用表示方法,对判断疾病进展及预后有较大价值,近期内 PTA 进行性降至 40% 以下为肝衰竭的重要诊断标准之一,小于 20% 者提示预后不良。亦有采用国际标准化比值 (INR) 来表示此项指标者,INR 值升高与 PTA 值下降意义大致相同,但各有利弊,故建议联合应用。

3.1.3 肝炎病毒学指标 包括 HBV 标志物、抗-HCV 等,了解有无肝炎病毒感染。

3.1.4 肿瘤标志 如甲胎蛋白 (AFP)、甲胎蛋白异质体 (如 AFP-L3、AFP-mRNA)、脱羧凝血酶原 (DCP)、 α -L-岩藻糖苷酶 (AFU)、高尔基体蛋白 73 (GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (GPC3)、骨桥蛋白 (OPN) 等,有助于早期发现肝癌。

3.1.5 影像学检查 主要采用腹部肝胆脾超声,以了解肝脏有无慢性损伤以及早期筛查肝癌,必要时行腹部增强 CT 或核磁共振 (MRI),以了解肝脏损伤程度。近年在我国开展的磁共振肝肿瘤特异性检测 (普美显对比造影) 主要用于检测、定性肝脏局灶性病变;与传统的 MRI 检查相比,肝脏病灶检出率明显增高,能发现小于 1 cm 的病灶,同时在肝脏诊断及胆道的功能成像 (如胆漏、Oddi 括约肌失能等) 方面也具有价值^[37-38]。

3.1.6 肝脏瞬时弹性扫描 (Fibroscan) 目前常简称为肝纤维化扫描。近年本技术逐渐广泛用于评价肝脏弹性 (硬度)。这种无创性检查的测定值受到肝脏炎症程度、纤维化程度及是否有脂肪变性等多种因素的影响。

3.1.7 肝脏活体组织检查 仍然是评估肝损害程度的金标准,包括炎症分级与纤维化分期两个方面。

推荐意见 4: 应当通过全面的辅助检查对肝脏炎症性损害的程度进行评估。血清 ALT 升高是反映肝脏炎症性损害的常用指标,但目前对血清 ALT 的 ULN 意见尚未统一。建议临床医生针对不同病情、年龄及性别加以区别对待 (I)。

3.2 分型及诊断

3.2.1 临床分型 各种嗜肝病毒感染、药物中毒、酒精等均可能导致不同程度的肝损害,根据病程长短,疾病严重程度,是否有黄疸,肝炎的临床分型主要有:(1)急性肝炎;(2)慢性肝炎 (分为轻、中、重度);(3)重型肝炎 (急性重型、亚急性重型、慢性重型);(4)淤胆型肝炎;(5)肝炎肝硬化。急性肝炎病程不超过半年,而慢性肝炎为发生炎症及肝细胞坏死持续 6 个月以上。重型肝炎系以大量肝细胞炎性

坏死为主要病理表现的一种严重肝脏疾病,可引起急性肝衰竭、亚急性肝衰竭或慢加急性肝衰竭而危及生命。各种临床分型的肝炎可由各种原因引起,因此不是一个单一的病种,而是一个临床和病理学的综合征。

3.2.2 诊断 由于各类肝脏炎症的临床表现非常复杂,因此切忌主观片面地只依靠某一项或某一次检查即作出诊断,应根据流行病学史、临床症状和体征、实验室及影像学检查结果,并结合患者疾病具体情况及动态变化进行综合分析,做好鉴别。对于病毒性肝炎患者还需根据血清学及病原学方法检测结果作出病原学诊断,以达到最后确诊的目的^[5]。其中,血清学检查主要用已知抗原检测患者体内的特异性抗体,或用特异性抗体检测相关抗原,目前常用的检查方法有酶联免疫吸附法 (ELISA) 及时间分辨荧光法,较为先进的方法则为 (电) 化学发光法。不同仪器及不同的方法敏感性和检出率有不同程度的差异,从而产生一定的假阳性或假阴性,导致不同医院的检查结果可能不完全一致。因此,建议在不能明确或关键节点 (如用药前或停药前) 采用高精度方法进行判断。

结合病史、临床表现及上述检查,经病原学或血清学特异方法确定为某一型的肝炎时即可确诊。通常建议病理诊断应包括病因、分类、组织学改变的分级、分期。如:病毒性肝炎,丙型,慢性,中度,炎症 3 级、纤维化 2 期 (G3S2)^[5]。

4 肝脏炎症的治疗

4.1 病因治疗 肝脏炎症坏死及其所致的肝纤维化和 (或) 肝硬化是肝病进展的主要病理学基础。如能找出病因,在对因治疗的基础上有效控制肝脏炎症,可减少肝细胞破坏和延缓肝纤维化的发展。

针对慢性乙型及丙型肝炎,各指南等均着重强调抗病毒的作用,即从病原学控制的角度阻止病毒性肝炎肝组织炎症的发生。对于 CHB,当前临床上公认的抗病毒药物为干扰素 (IFN)- α 类及核苷 (酸) 类似物 (NUCs)。治疗主要考虑患者血清病毒载量、血清氨基转移酶水平、组织学分级与分期三个方面。对于达到抗病毒用药指征的患者,应按照相关指南,针对性地进行抗病毒治疗^[5]。对于 CHC,当前临床公认的标准治疗为聚乙二醇干扰素 (Peg-IFN α) + 利巴韦林 (RBV),但二者的剂量以及疗程的确定依赖于患者的基因型等基线特征,以及治疗过程中的病毒学应答情况。CHC 患者符合抗病毒

治疗适应证的,需参照相应指南进行抗病毒治疗。

对于药物性(中毒性)肝炎,需立即停用可疑药物(毒物),酒精性肝病需戒酒和营养支持,以减轻酒精性肝病的严重程度^[7]。而非酒精性肝病则需要改善生活方式,调整饮食及加强运动等基础治疗^[9]。AIH有免疫抑制应用指征的患者应进行免疫抑制治疗,单用肾上腺皮质激素或与硫唑嘌呤联用是当前治疗 AIH 的标准疗法^[11-12]。

推荐意见 5: 抗炎保肝治疗是肝脏炎症综合治疗的一部分,不能取代抗病毒等病因治疗;反之,抗病毒等病因治疗在病因控制前(一部分患者甚至在病因控制后)亦不能取代抗炎保肝治疗(I)。

4.2 应用抗炎保肝药物的意义

4.2.1 尚无有效病因治疗的肝病 对于此类疾病,祛除病因是治疗的关键。NAFLD 病因和诱因复杂,众多问题尚不清楚,故其病因治疗较为困难,重点在于基础治疗,包括改变不良生活方式和行为、运动、控制饮食,减少体重及腰围等。ALD 必须首先戒酒;DILI 必须首先停止使用可疑药物;针对病毒性肝炎,抗病毒治疗系从病原学控制的角度阻止肝组织炎症的发生。遗憾的是,某些肝病目前缺乏病因治疗方法,如 AIH 等自身免疫性肝病无法消除病因,某些先天性肝病也不能对因治疗^[39]。对于上述疾病,抗炎保肝治疗已成为主要治疗方法。

推荐意见 6: 对于肝脏炎症,无论是否存在有效的病因疗法,均应考虑实施抗炎保肝治疗(III)。对于缺乏有效病因治疗或暂不能进行病因治疗的部分患者,更应考虑抗炎保肝治疗(I)。

4.2.2 病因治疗不能及时有效控制肝脏炎症的疾病 对于慢性病毒性肝炎并非所有患者均符合抗病毒治疗适应证,而在实施抗病毒治疗过程中,有关抗炎保肝的重要性如下:(1)病毒只是病理生理过程中的一个重要启动因子,炎症经长期和反复启动后,形成了后续效应(瀑布效应);(2)NUCs 抗病毒治疗主要控制病毒复制,而 IFN 类主要通过免疫调节抗病毒,二者并无直接抗炎作用;(3)HBV 和(或)HCV 被抑制后仍常见 ALT 增高^[40];(4)NUCs 抗病毒治疗之所以须长期进行,是因为肝细胞内 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)难以被清除,宿主常缺乏持续有效的免疫应答;(5)近年在酒精性中毒性肝病研究中发现,在戒酒的前3周常见炎症反应加重,提示与失去酒精的免疫抑制作用有关^[41];(6)肝纤维化扫描结果在炎症时明显增高,且常持续一定时间,提示炎症可使肝脏硬度增加;(7)存在其他肝

病相关问题(脂肪肝、肝纤维化等);(8)脂肪性肝病目前通过基础治疗(如改变生活方式、控制饮食、减肥等)和一些药物(如胰岛素增敏剂等)治疗,其肝脏炎症和纤维化的改善并不理想^[42]。上述结果充分证明病因治疗并不能代替抗炎保肝疗法^[2]。最近研究还发现,抗炎保肝能为抗病毒治疗提供良好的内环境,通过控制炎症因子和免疫性因子发挥抗炎作用,以及刺激单核-吞噬细胞系统、诱生 IFN- γ 并增强自然杀伤细胞活性,发挥免疫调节功能。且已证明甘草酸类具有一定的免疫调节(双向调节)作用^[43],但仍需进一步研究。

药物性肝病在停止应用肝损伤药物之后,可能在相当长时间内血清转氨酶不能复常、胆红素持续异常,需要适当使用保肝药物,以减轻肝脏损伤。急性酒精性肝炎往往伴有短暂的肝细胞损害,也有必要进行保肝治疗^[39]。

推荐意见 7: 虽然抗病毒治疗对于 CHB 及 CHC 等具有极为重要的作用,但并不能及时、直接和充分控制肝脏炎症反应,包括 ALT 增高的问题,故应同时适当予以抗炎保肝治疗(I)。

4.3 抗炎保肝药物的分类 抗炎保肝药是指具有改善肝脏功能、促进肝细胞再生和(或)增强肝脏解毒功能等作用的药物。其分类尚无统一认识。

4.3.1 抗炎类药物 甘草酸类制剂具有类似 GC 的非特异性抗炎作用而无抑制免疫功能的不良反应,可改善肝功能^[44]。目前甘草酸类制剂发展到了第四代,代表药物为异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵肠溶胶囊。药理实验证明,该类药品可针对炎症通路,广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应,减轻肝脏的病理损害,改善受损的肝细胞功能^[45-46]。可抑制由炎症刺激诱导的磷脂酶 A2/花生四烯酸(PLA2/AA)、NF- κ B 及 MAPK/AP-1 关键炎症反应信号在起始阶段的代谢水平,抑制三条炎症通路相关炎症反应信号的活性,下调炎症通路上游相关促炎性细胞因子,包括 TNF α 、IL-8、IL-1 β 、IL-6、相关趋化因子以及环加氧酶(COX)的表达,阻断炎症通路下游,包括一氧化氮(NO)、前列腺素(PG)和活性氧(ROS)的生成^[47-48]。具有刺激单核-吞噬细胞系统、诱生 IFN- γ 并增强 NK 细胞活性,从而发挥免疫调节功能^[49]。还兼具抗过敏、抑制钙离子内流等作用^[50]。临床研究证明,该类药品可改善各类肝炎所致的血清氨基转移酶升高生化异常,明显减轻肝脏病理损害^[51],改善受损的肝细胞功能,对慢性肝炎、药物性肝损伤均有较好作用(I);治疗病毒性

肝炎时可与抗病毒制剂联用;治疗 AIH 也可与免疫抑制药物联用,适用于部分不宜使用 GC 等免疫抑制剂的患者^[52](II-1、II-2)。

4.3.2 肝细胞膜修复保护剂 代表药物为多烯磷脂酰胆碱,多元不饱和磷脂胆碱是肝细胞膜的天然成分,可进入肝细胞,并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜相结合,增加膜的完整性、稳定性和流动性,使受损肝功能和酶活性恢复正常,调节肝脏的能量代谢,促进肝细胞的再生,并将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式。还具有减少氧应激与脂质过氧化,抑制肝细胞凋亡,降低炎症反应和抑制肝星状细胞活化、防治肝纤维化等功能,从多个方面保护肝细胞免受损害。

4.3.3 解毒类药物 代表药物为谷胱甘肽(GSH)、N-乙酰半胱氨酸(NAC)及硫普罗宁等,分子中含有巯基,可从多方面保护肝细胞^[53]。可参与体内三羧酸循环及糖代谢,激活多种酶,从而促进糖、脂肪及蛋白质代谢,并能影响细胞的代谢过程,可减轻组织损伤,促进修复。GSH 能改善肝脏的合成,有解毒、灭活激素等功能,并促进胆酸代谢,有利于消化道吸收脂肪及脂溶性维生素。适时补充外源性 GSH 可以预防、减轻及终止组织细胞的损伤,改变病理生理过程,还发现具有一定的抗病毒疗效^[54-56]。

NAC 能刺激 GSH 合成,促进解毒以及对氧自由基反应的直接作用,维持细胞内膜性结构的稳定,提高细胞内 GSH 的生物合成。促进收缩的微循环血管扩张,有效增加血液对组织氧输送和释放,纠正组织缺氧,防止细胞进一步坏死。NAC 能保护 GSH 缺失时的肝损伤,而且能维护缺血-再灌注损伤时肝脏的完整性^[57]。

4.3.4 抗氧化类药物 代表药物主要为水飞蓟素类和双环醇。水飞蓟素对 CCl₄ 等毒物引起的各类肝损伤具有不同程度的保护和治疗作用。还能增强细胞核仁内多聚酶 A 的活性,刺激细胞内的核糖体核糖核酸,增加蛋白质的合成。有研究表明,水飞蓟素可通过抗氧化和直接抑制各种细胞因子对肝星状细胞的激活,从而达到抗纤维化的作用。水飞蓟宾以解毒作用为主,常用于毒蕈中毒所致肝衰竭等^[58]。新近研究显示,水飞蓟素同时具有抗病毒作用^[59]。

双环醇具有抗脂质过氧化、抗线粒体损伤、促进肝细胞蛋白质合成、抗肝细胞凋亡等多种作用机制。临床可快速降低 ALT、AST,尤其是 ALT。有研究表明,双环醇可显著抑制 CCl₃ 与肝微粒体蛋白质和脂

质的共价结合,有效清除自由基;也能改善 CHB、NAFLD 及 ALD 患者的肝组织炎症^[60-62]。

此外,抗纤维化药物特别是中药如扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等具有抑制脂质过氧化和氧化应激反应的作用,在一定程度上可以阻止肝脏炎性反应的发生和发展^[63-65]。

4.3.5 利胆类药物 本类主要有 S-腺苷蛋氨酸(SAMe)及熊脱氧胆酸(UDCA)。SAMe 有助于肝细胞恢复功能,促进肝内淤积胆汁的排泄,从而达到退黄、降酶及减轻症状的作用,多用于伴有肝内胆汁淤积的各种肝病。对于胆汁代谢障碍及淤胆型肝炎损伤可选用 SAMe。UDCA 可促进内源性胆汁酸的代谢,抑制其重吸收,取代疏水性胆汁酸成为总胆汁酸的主要成分,提高胆汁中胆汁酸和磷脂的含量,改变胆盐成分,从而减轻疏水性胆汁酸的毒性,起到保护肝细胞膜和利胆作用。牛磺熊去氧胆酸是最新的第三代口服胆汁酸,是 UDCA 与牛磺酸的共轭体,是 UDCA 的生理活性形式,是一种安全高效的、可取代 UDCA 的治疗药物。与 UDCA 相比,其特点是具有更高的安全性和生物利用度,分泌和转运更快,水溶性更好,毒性更低,能更有效地保护肝细胞^[66],但临床应用证据尚不够充分。

推荐意见 8: 抗炎保肝药物的药理作用存在差异,各有特点,值得进一步研究。应结合各种病因肝脏炎症的特点和不同药物的功能特性进行适当选择(II)。

4.4 抗炎保肝药物应用指征 临床肝脏炎症治疗应用抗炎保肝药物尚无明确的适应证规定,其具体的临床作用尚缺乏有效的循证医学依据,经验认为下列情况为应用指征^[4]。

4.4.1 病毒性肝炎 抗病毒联合合理的抗炎保肝治疗在目前是作为病毒性肝炎治疗的重要选择,二者联合可通过抑制病毒复制、减轻肝脏炎症反应而最大限度地提高疗效^[4](II-2)。研究显示,阿德福韦酯联合双环醇片治疗 CHB 患者,肝脏组织学和肝功能改善,明显优于单用阿德福韦酯^[61]。欧洲一项随机双盲对照研究结果显示,CHC 应用 IFN- α 治疗失败者,应用甘草酸制剂治疗后,肝脏组织学和肝功能改善明显优于安慰剂组^[67]。

抗炎保肝的主要适应证有:(1)应用 IFN- α 类抗病毒治疗时,ALT > 10 $\times$ ULN, TBil > 50 μ mol/L 的患者;或使用过程中 ALT 或 AST 继续上升 > 10 $\times$ ULN;(2)应用 NUCs 过程中少数 ALT 持久波动或 ALT 复升(除外耐药因素)者(必要时寻找其他病

因,相应处置);(3)使用抗病毒药物正规治疗中,ALT、AST仍异常者(必要时寻找其他病因,相应处置);(4)ALT、AST异常,但暂不宜应用IFN- α 及NUCs治疗的CHB、CHC、肝硬化代偿或失代偿患者。甘草酸制剂、水飞蓟素制剂、多烯磷脂酰胆碱及双环醇等,有不同程度的抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞等作用,临床应用可改善肝脏生化学指标^[3](II-1、II-2)。甘草酸二铵治疗CHB具有改善症状和体征、促进肝功能恢复的效果^[46](I)。Meta分析显示,异甘草酸镁联合NUCs对CHB的疗效显著优于单用NUCs,其抗病毒及改善肝功能作用明显提高^[68]。

4.4.2 脂肪性肝病 对于轻度脂肪肝且肝功能异常者,如在增加运动锻炼和调整饮食内容的基础上或在戒酒后仍有ALT、AST及GGT升高,以及肝脏活体组织检查证实病程呈慢性进展性经过者,可适当选用抗炎保肝药物。可依药物性能以及疾病活动度和病期合理选用甘草酸制剂、还原型GSH、多烯磷脂酰胆碱、双环醇、水飞蓟素及UDCA等^[7,9](II-1、II-2、III),但不宜同时应用过多种类,以免增加肝脏负担。疗程通常需要6~12个月以上^[9](III)。最新研究证实,二甲双胍片联合双环醇片可安全、有效的治疗合并空腹血糖调节受损的非酒精性脂肪性肝病^[69]。

4.4.3 药物性肝病 在停药的基础上进行抗炎保肝及预防肝纤维化治疗。保肝治疗药物不可停用太早,应在ALT、AST、GGT均恢复正常后才开始缓慢减量,逐步停药。Meta分析显示,甘草酸类具有较强的护肝、退黄、抗肝纤维化等作用,可有效治疗药物性肝损伤(I)。同时,GSH作为非特异性解毒保肝药物,可有效治疗药物导致的非免疫性肝损伤(I)。多项临床研究证实,双环醇在防治抗肿瘤药物、抗结核药物、抗精神病药物、他汀类药物、免疫抑制剂等导致的肝损伤中具有确切的抗炎保肝作用^[70](II-1、II-2)。NAC对乙酰氨基酚等所致的药物性肝衰竭有效。

4.4.4 AILD 由于甘草酸制剂具有类固醇样作用,使用相对安全,可用于不能耐受肾上腺皮质激素或(和)硫唑嘌呤或治疗无效的AIH患者、不适宜应用其他免疫抑制剂者,以及临床症状轻微、炎症指标轻度异常、肝组织学改变轻度及有GC应用禁忌证的AIH患者。采用UDCA治疗后肝酶仍未能复常的原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者也可加用上述相应的抗炎保肝药物治疗。其他抗炎保肝药物也可选

用^[4](III)。

4.4.5 其他 多种病因诱发的系统性疾病发生肝脏损害时,首先应治疗原发病,同时可进行抗炎保肝治疗。工业污染、职业病、环境中毒性肝病在针对病因处置后仍有肝功异常者,应辅以适当抗炎保肝治疗。对于原因不明的肝酶升高患者,在不影响检查确诊的同时,可适时适量选用有效的抗炎保肝治疗^[4](III)。

推荐意见9:对于各类急慢性肝脏炎症,血清ALT水平显著升高或肝组织学有明显炎症坏死,在及时进行病因治疗的同时,应给予适当的抗炎保肝治疗(I)。以CHB为例,若血清ALT $\geq 2 \times$ ULN,或病理组织学检查证实存在明显炎症(分级 $\geq G2$),应给予抗炎保肝治疗(I)。

推荐意见10:对于慢性HBV感染者,当首次出现血清ALT轻度升高时,为了准确判断其是否进入免疫清除期及进行抗病毒治疗,不建议过早进行抗炎保肝治疗,而应监测1~3个月(III)。

推荐意见11:对于慢性HCV感染者,只要血清HCV RNA阳性,且无抗病毒治疗的禁忌证,均应给予规范的抗病毒治疗。其中,对于血清ALT升高或肝组织学显示有明显炎症者,应给予适当的抗炎保肝治疗(III)。对于不能耐受IFN和利巴韦林联合抗病毒治疗的患者,应长期服用甘草酸制剂和(或)水飞蓟素类制剂等保肝药物。

推荐意见12:对于易引起药物性损伤(DILI)的各种治疗处理,例如应用抗结核药物及抗肿瘤药物时,通常建议预防性应用抗炎保肝药物(I)。

5 抗炎保肝药物应用方法及注意事项

5.1 用药原则 主要用药原则有:(1)对于抗炎保肝药应按照循证医学的原则选用,以提高疗效。如甘草酸及其衍生物具有肾上腺皮质激素样作用,可轻度抑制免疫,抗炎保肝,在机体炎症,免疫反应较重时可考虑优先使用。(2)不宜同时应用过多特别是同类抗炎保肝药物,以免加重肝脏负担及药物间相互作用。(3)大多数药物以口服给入,但部分药物仅有针剂,部分药物则兼而有之,其中部分药物如甘草酸药类两种途径作用有一定差异,故肝衰竭时多以静脉给药为主,对肝炎突发患者常见静脉滴注后改用口服的序贯疗法。(4)用药期间应定期观察患者的症状、体征和肝功能变化,必要时及时调整用药方案。(5)部分药物有一定不良反应,如硫普罗宁可致发热、皮疹等,用于肝衰竭时尤应谨慎并注意

鉴别,以免误判误诊。

5.2 联合用药 不同药物其作用机制和作用位点不同,合理搭配可望更好地起到保肝作用。保肝药物不是用得越多越好,而应根据患者不同的病因、病期和病情,针对性地选择2~3种联用。如甘草酸类制剂和抗氧化剂分别作用于炎症因子产生前、后的各阶段,两药配合使用一方面可减少炎症因子的继续产生,避免肝损伤的继续加重;另一方面可中和已产生的炎症因子,减轻已造成的损害。抗炎药(甘草酸类、还原型GSH等)与细胞膜保护剂联用可从不同环节起到保肝作用;而以膜损害为突出特征的ALD比较适合多烯磷脂酰胆碱等(Ⅲ)。

5.3 用药疗程 一般认为,已取得疗效者,应根据病情逐渐减量、维持治疗,然后缓慢停药,以免病情反复,尤其是应用甘草酸类药物时。对于NAFLD,疗程通常需要6~12个月以上^[9](Ⅲ)。推荐应用抗炎保肝药物4~12周后根据肝功能监测结果酌情调整用法、剂量及疗程(Ⅲ)。

推荐意见 13:不同抗炎保肝药物的联合应用有可能起到更理想的抗炎保肝效果,例如抗炎类保肝药(甘草酸类制剂等)和非抗炎类保肝药(如多烯磷脂酰胆碱等细胞膜稳定修复剂)的联合应用(Ⅲ)。

推荐意见 14:同时使用的抗炎保肝药物种类一般不宜过多,通常选用1~2种抗炎保肝药物,最多一般不超过3种,以免增加肝脏负担;且通常不推荐选用主要成分相同或相似的药物进行联用。用药期间注意定期随访监测,及时调整治疗方案(Ⅲ)。

推荐意见 15:用药疗程应根据不同病因及病情而定。甘草酸制剂等药物应注意逐渐减量、维持治疗,然后缓慢停药,以减少或避免病情反复(Ⅲ)。停药后仍应注意监测病情。

5.4 其他注意事项 除上述药物治疗外,同时还需注意以下几项:(1)适当休息:急性肝炎尤其是有重症化倾向者早期应卧床休息,症状减轻后可少量活动但要控制活动量。最好在饭后能安静休息1~2h,使血液集中于胃、肝、肠部,以利于肝脏血液循环。已婚的患者要酌情控制性生活频度,育龄妇女不宜怀孕,以利肝脏恢复。肝功能基本正常后,可适当增加活动。(2)合理饮食:食欲不佳时饮食应以清淡为主,不宜吃进食高脂肪、高蛋白及高糖食物,因其对于重症患者不但不能达到提供营养的目的,反而易产生有害代谢物质,增加肝脏负担。慢性肝炎患者应注意补充高质量蛋白质,以利于肝脏修复,但每次量不要太多,各类维生素也要保证供给。过去曾

认为慢性肝炎患者应大量补充糖类,当前则认为此类患者多见糖耐受不佳,有糖尿病趋向者易诱发糖尿病。(3)保持良好生活方式:应避免酗酒和滥用药物。(4)积极预防病毒性肝炎:应当加大对各类病毒性肝炎的预防意识,特别是对CHB和CHC的预防,控制病毒性肝炎在健康人群中传播(Ⅲ)。

推荐意见 16:适当休息,合理饮食,养成良好生活方式,控制或避免各类肝损害因素的刺激,定期体检和发现肝脏病情变化,上述措施对于防治各类肝脏炎症、促进肝脏恢复具有重要意义(Ⅲ)。

6 展望

总之,鉴于肝脏炎症病因众多,流行因素、发病机制及诊断指标各异,且长期以来认识不足,有关研究仍处于较为初级的阶段,尤其表现在抗炎护肝方法尚不十分成熟。今后可望加强以下方面的研究:(1)通过深入研究肝脏炎症机制特别是包括炎症介质在内的炎症小体等,探讨其防治新途径(包括药物的改进等);(2)探讨反映肝脏炎症的指标,包括关于新的肝生化指标及肝纤维化扫描等对于炎症判断的意义;(3)不同人群ALT正常上限值的重新调查及确定;(4)通过进一步有关抗炎保肝药物作用机制的研究,探讨用药适应证、原则及疗程等;(5)深入开展有关肝脏炎症防治的随机对照试验(RCT)研究;(6)探讨抗炎保肝联合用药的必要性及其方案的优化等。

专家委员会(按姓氏笔画排序):丁惠国、于乐成、王江滨、王宇明、王贵强、王炳元、王慧芬、韦嘉、牛俊奇、田德英、白雪帆、成军、任万华、任红、刘玉兰、江建宁、江家骥、李佳、李太生、李用国、李兰娟、李智伟、杨益大、张大志、张文宏、张跃新、陆伟、陈成伟、武淑环、范学工、茅益民、尚佳、罗光汉、周新民、孟庆华、赵龙凤、赵伟、赵连三、南月敏、段钟平、侯金林、高志良、袁平戈、贾战生、徐小元、翁心华、唐红、唐承薇、黄祖瑚、曹武奎、盛吉芳、董蕾、韩涛、程明亮、谢青、甄真、谭德明、缪晓辉、潘晨

执笔:王宇明,于乐成

参考文献

- [1] Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90: 1165-1194.
- [2] 王宇明. 抗炎保肝药物的作用机制及地位[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19: 76-77.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). [J] *中华肝脏病杂志*, 2011, 19: 13

- 24.
- [4] 曲建慧,张玲霞. 抗炎保肝药物在病毒性肝炎治疗中的应用[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:153-154.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会. 重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2012,5:321-327.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18:167170.
- [8] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2010, 51: 307-328.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 163-166.
- [10] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2012, 142: 1592-1609.
- [11] 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15: 556-558.
- [12] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51: 2193-2213.
- [13] European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines; Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57: 167-185.
- [14] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17: 107-115.
- [15] 中华医学会肝病学会中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 194-198.
- [16] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32: 888-891.
- [17] Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (Suppl 1): 7-10.
- [18] 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损害的流行病学[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 78-80.
- [19] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines; management of alcoholic liver disease[J]. J Hepatol, 2012, 57: 399-420.
- [20] Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20: 18251832.
- [21] Yan J, Xie W, Ou WN, et al. Epidemiological survey and risk factor analysis of fatty liver disease of adult residents, Beijing, China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28: 1654-1659.
- [22] Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years[J]. Gut, 2010, 59: 969-974.
- [23] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of followup biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver[J]. J Hepatol. , 2013, 59: 550-556.
- [24] 王伯瑶, 黄宁, 吴琦, 等. 炎症反应 Toll 信号传导通路[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16: 567-571, 576.
- [25] Tang D, Kang R, Coyne CB, et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity[J]. Immunol Rev, 2012, 249: 158-175. .
- [26] 张利利, 向晓星. Kupffer 细胞在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 873-876.
- [27] Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases[J]. J Hepatol, 2012, 57: 642-654.
- [28] Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68: 765-783.
- [29] Lee LK, Bryant KJ, Bouveret R, et al. Selective inhibition of human group IIA-secreted phospholipase A2 (hGIIA) signaling reveals arachidonic acid metabolism is associated with colocalization of hGIIA to vimentin in rheumatoid synoviocytes[J]. J Biol Chem, 2013, 288: 15269-15279.
- [30] 刘霞, 王泰龄, 赵恭华, 等. 慢性丙型肝炎病理分级分期特点及与乙型肝炎的比较研究[J]. 中日友好医院学报, 2005, 19: 133136.
- [31] 缪晓辉, 王俊学. 肝功能损害的诊断思路[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8: 129-132.
- [32] Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEAled[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: 628-638.
- [33] Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 383-388.
- [34] Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels[J]. Ann Intern Med, 2002, 137: 1-10.
- [35] Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study[J]. BMJ, 2004, 328: 983.
- [36] 袁平戈. 关注丙氨酸氨基转移酶水平正常的慢性乙型肝炎病毒感染[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16: 236-238.
- [37] Kudo M. Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma: Recent Progress[J]. Oncology, 2011, 81 (Suppl 1): 73-85.
- [38] Kim HY, Choi JY, Park CH, et al. Clinical factors predictive of insufficient liver enhancement on the hepatocyte-phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in patients with liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol, 2013, 48: 1180-1187.
- [39] 缪晓辉. 保肝治疗: 共识与争议[J]. 肝脏, 2010, 15: 202-203.
- [40] You H, Wu X, Ou X, et al. Two patterns of alanine aminotransferase increase to predict long-term viral response in chronic hepatitis B patients: virus-or host-induced? [J]. Antivir Ther, 2011, 16: 299-307.
- [41] Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease

- [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4: 24 – 34.
- [42] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2010, 52: 79 – 104.
- [43] Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immunesystem [J]. Phytomedicine, 2003, 10: 483 – 489.
- [44] 缪晓辉. 抗结核化疗诱导药物性肝损伤的护肝治疗 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36: 729 – 731.
- [45] Wang CY, Kao TC, Lo WH, et al. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ inhibitions [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59: 7726 – 7733.
- [46] Schr. felbauer B, Raffetseder J, Hauner M, et al. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling [J]. Biochem J, 2009, 421: 473 – 482.
- [47] Takei M, Kobayashi M, Herndon DN, et al. Glycyrrhizin inhibits the manifestations of anti-inflammatory responses that appear in association with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) like reactions [J]. Cytokine, 2006, 35: 295 – 301.
- [48] Akamatsu H, Komura J, Asada Y, et al. Mechanism of antiinflammatory action of glycyrrhizin; effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation [J]. Planta Med, 1991, 57: 119 – 121.
- [49] 童光东, 陈思暖, 魏春山, 等. 慢性乙型肝炎患者单用抗炎保肝药物治疗的长期随访结果 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 701703.
- [50] 刘潇聪, 陈耀凯, 李晖, 等. 复方甘草酸苷对重型肝炎的治疗作用及机制研究 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31: 1806 – 1808.
- [51] Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks [J]. J Viral Hepat, 2012, 19: 537546.
- [52] 秦刚, 施光峰, 宋艳艳, 等. 甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎 3201 例荟萃分析 [J]. 中华传染病杂志, 2005, 23: 333 – 337.
- [53] 黎规丰, 张周英, 杨成密, 等. 常见保肝药的分类及作用 [J]. 中国实用医药, 2012, 7: 236 – 238.
- [54] Hayashi N, George J, Takeuchi M, et al. Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease [J]. PLoS ONE, 2013, 8: e70034.
- [55] Chen Y, Dong H, Thompson DC, et al. Glutathione defense mechanism in liver injury: insights from animal models [J]. Food Chem Toxicol, 2013, 60: 38 – 44.
- [56] Wang J, Chen Y, Gao N, et al. Inhibitory effect of glutathione on oxidative liver injury induced by dengue virus serotype 2 infections in mice [J]. PLoS One, 2013, 8: e55407.
- [57] Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, et al. N-acetylcysteine attenuates progression of liver pathology in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Nutr, 2008, 138: 1872 – 1879.
- [58] Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine [J]. Indian J Med Res, 2006, 124: 491 – 504.
- [59] Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy [J]. Gastroenterology, 2008, 135: 1561 – 1567.
- [60] 苏红领, 朱玉侠, 高正军, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效比较 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 552 – 553.
- [61] Xie W, Shi G, Zhang H, et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir plus bicyclol [J]. Hepatol Int, 2012, 6: 441 – 448.
- [62] Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 586: 322331.
- [63] 南月敏, 米红梅, 王荣琦, 等. 扶正化癥方对非酒精性脂肪性肝纤维化及 Upa/PAI-1 的作用及机制 [J]. 肝脏, 2012, 17: 771 – 774.
- [64] Deng X, Liang J, Liu ZW, et al. Treatment of posthepatic cirrhosis by FuzhengHuayuTablet for reinforcing qi and resolving stasis [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19: 289 – 296.
- [65] 马爱玲, 巩建华. 恩替卡韦联合安络化纤丸治疗活动性乙型肝炎肝硬化疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15: 61 – 62.
- [66] Pan XL, Zhao L, Li L, et al. Efficacy and safety of tauroursodeoxycholic acid in the treatment of liver cirrhosis: a double-blind randomized controlled trial [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci., 2013, 33: 189 – 194.
- [67] Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks [J]. J Viral Hepat, 2012, 19: 537 – 546.
- [68] 晏泽辉, 王宇明, 何登明, 等. 异甘草酸镁联合核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的荟萃分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2): 110 – 114.
- [69] Han Y, Shi J, Ma AL, et al. Randomized, vitamin e-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose [J]. Clin Drug Invest, 2014, 34: 1 – 7.
- [70] 杨栋林, 何祎, 翟卫华, 等. 双环醇预防恶性血液病患者化疗后急性药物性肝损伤的前瞻性随机对照研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22: 461 – 465.